UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1972 — N°.....

BASES PATHOGÉNIQUES DE LA DÉTOXICATION

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 2 Novembre 1972

par

OULAD - KOUIDER Tayeb

né le 13 Décembre 1944 à GHARDAIA (Oasis)

MEMBRES DU JURY

MM. OLLIVIER	:	Professeur de Médecine légale et Médecine du Travail	PRESIDENT
AOUCHICHE	:	Professeur d'Ophtalmologie..	JUGES
TOUMI	:	Professeur Agrégé de Cardiologie..	
MONTILLIER	:	Maître Assistant de Médecine du Travail..	

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1972 — N°.....

BASES PATHOGÉNIQUES DE LA DÉTOXICATION

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 2 Novembre 1972

par

OULAD - KOUIDER Tayeb

né le 13 Décembre 1944 à GHARDAIA (Oasis)

MEMBRES DU JURY

MM. OLLIVIER	:	Professeur de Médecine légale et Médecine du Travail	PRESIDENT
AOUCHICHE	:	Professeur d'Ophtalmologie	JUGES
TOUMI	:	Professeur Agrégé de Cardiologie	
MONTILLIER	:	Maître Assistant de Médecine du Travail	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D' HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'approbre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE DEDIE CETTE THESE :

- A mon Père EL-HADJ

  En faible témoignage de ma reconnaissance et de mon respect, pour tous les sacrifices consentis pour moi .

- A ma Mère

  Ma reconnaissance eternelle.

- A la mémoire de ma chère et regrettée Soeur Messaouda .

- A mes frères, Mustapha et Mohamed .

  Pour leur soutien moral, avec toute ma gratitude .

Mes soeurs ,

Mes tantes, oncles et cousins

à tous les miens

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR OLLIVIER .

Qui nous a accueilli avec une extrême bienveillance et honoré en nous confiant ce travail.

La clarté de son enseignement et l'étendue de ses connaissances nous ont profondément marqué.

Nous ne saurions assez lui savoir gré de l'accueil si compréhensif et de la souriante indulgence qu'il n'a cessé de nous manifester .

Il nous a fait le grand honneur de présider cette thèse .

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre très respectueuse gratitude et notre fidèle attachement .

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. AOUCHICHE

Qui ne cesse de nous manifester sa bienveillance et de nous réserver le meilleur accueil .

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail .

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE TOUMI.

Nous avons pu bénéficier de votre enseignement rigoureux au cours de vos leçons magistrales.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail .

Nous tenons à vous exprimer ici notre profond respect et notre vive admiration .

MONSIEUR LE DOCTEUR MONTILLIER .

Tout au long de ce travail nous avons pu compter sur l'appui de ses conseils prodigués avec cordialité et bienveillance .

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude .

A nos Maîtres de Faculté .

A nos Maîtres des Hôpitaux

A tous mes amis

Au personnel de la chaire de Médecine légale et
Médecine du travail .

Au personnel du Secrétariat de la Faculté de Médecine d'Alger.

Avec tous nos remerciements.

INTRODUCTION

==*=*=*=*=*. *=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*

=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=

==*=*=*=*

0

La pathogénie de la détoxication a suscité de nombreux travaux . Nous voulons pour notre part contribuer à la clarification des bases physio-pathogéniques de cette détoxication . Celle-ci constitue un problème important qui intéresse Biochimistes, Toxicologues, Médecins du Travail , particulièrement dans un pays en voie de développement où la pathologie professionnelle prend de plus en plus d'ampleur.

Nous exposerons dans un premier chapitre le processus de détoxication spontanée. Ceci permet d'étudier les différentes transformations métaboliques des toxiques dans l'organisme.

Un deuxième chapitre sera consacré aux bases thérapeutiques des intoxications . La thérapeutique antitoxique est devenue plus spécifique par l'apport des nouvelles connaissances sur le cycle du poison et sur sa localisation préférentielle dans l'organisme . En effet chaque poison a une affinité particulière pour tel ou tel organe ; la notion "d'organotropisme" est donc primordiale. La thérapeutique peut s'enrichir d'une nouvelle donnée que l'on pourrait qualifier de théorie immunologique qui repose sur des arguments assez convaincants et qui peut ouvrir la voie à de nouvelles investigations.

Enfin il nous a paru utile de rappeler dans notre travail les concentrations maximales admissibles ou MAC des produits interessants à connaitre pour le Médecin du Travail et tous ceux qui ont la vocation de s'intéresser à la sécurité et l'hygiène des entreprises.

TRANSFORMATIONS METABOLIQUES DES TOXIQUES

=

TRANSFORMATIONS METABOLIQUES DES TOXIQUES.-

I) G E N E R A L I T E S .-

Quand une substance étrangère est introduite dans un organisme animal elle peut être éliminée en nature par les émonctoires; cependant la plupart du temps elle subit des modifications ayant pour effet de diminuer sa toxicité et de diminuer sa toxicité et de favoriser son élimination .

Si cette substance étrangère possède une structure chimique analogue à celle des métabolites normaux, elle sera susceptible d'être métabolisée par les mêmes mécanismes enzymatiques. Il n'existe donc pratiquement aucune différence entre les réactions de défense envers les poisons éxogènes et celles qui président à l'élaboration des excréta-normaux de l'organisme .

II) METABOLISME PHYSIOLOGIQUE ET METABOLISME SUBSTANCES ETRANGERES.-

Le métabolisme des aliments a pour but de donner à l'organisme la possibilité d'assurer les besoins énergétiques et plastiques dont il a besoin .

Les aliments sont essentiellement constitués par des substances organiques résultant de la combinaison chimique de multiples fonctions organiques simples qui sont transformées et assimilées .

.../...

En présence d'une substance normalement étrangère à son alimentation, tel un médicament et à l'extrême un toxique, l'organisme va la cataboliser en la soumettant aux mêmes processus de métabolisation et d'élimination qu'un produit alimentaire. Il apparait donc que le métabolisme des toxiques est régi à priori par des lois biologiques identiques à celles qui assurent le maintien de l'équilibre vital .

La différence qui existe entre le métabolisme des substances étrangères et le métabolisme physiologique réside dans le fait suivant: alors que dans le deuxième cas, l'organisme l'effectue pour en tirer profit, dans l'autre la notion énergétique n'entre nullement en jeu .

Tout se passe comme si, devant le produit étranger, l'organisme mettait en jeu tous les processus se trouvant à sa disposition pour assurer la transformation et l'élimination rapide du produit.

III) PRINCIPAUX TYPES DE BIO-TRANSFORMATIONS.-

Toutes les transformations dont les substances sont l'objet peuvent être groupées en quatre groupes :

- Le plus important d'entre eux comprend outre les réactions oxydatives, la déméthylation , la déshydrogénation, la désamination, la désalkylation et l'hydroxylation.
- La réduction
- L'hydrolyse
- Les réactions de synthèses entre le produit transformé ou non et un des constituants normaux de l'organisme:

Ce sont les conjugaisons .

.../...

A) DETOXICATION PAR MODIFICATION DE STRUCTURE.-

Elle met en jeu les grandes réactions classiques du métabolisme et s'effectue sous l'influence des multiples enzymes normaux de l'organisme .

- Les oxydations font appel aux oxydases qui sont localisées au niveau de la fraction insoluble des microsomes hépatiques. Le système enzymatique oxydant agit en présence d'oxygène moléculaire et de TPNH et peut aboutir à l'introduction d'un ou plusieurs groupes oxydryles dans la molécule métabolisée.

L'oxydation peut porter sur des groupements très divers :

- Transformation d'un alcool primaire, d'un aldehyde ou d'une cétone en acide.

- Remplacement d'un radical méthyl par un radical carboxyle : c'est la méthyl-oxydation.

- Béta-oxydation qui se fait en présence de substances anormalement introduites dans l'organisme.

- Formation de phénols à partir des composés aromatiques: c'est le cas de l'élimination des phénols conjugués au cours du benzolisme.

- Transformation des phénols en para-diphénols: ex. acide salicylique.

.../...

- Désaturation de certaines substances hydro-aromatiques qui sont excretées à l'état de composés aromatiques.

- Oxydation d'un azote tertiaire avec formation d'un oxyde .

Quel qu'en soit le mécanisme, ce type de métabolisme a pour but l'introduction ou la multiplication dans la molécule du produit de groupements oxygénés qui ont pour effet, d'une part d'accroitre son hydrosolubilité, et d'autre part, de permettre secondairement les conjugaisons ultérieures qui auront pour effet d'accroitre en intensité l'hydrosolubilité donc l'élimination rénale.

- Moins importantes que les oxydations, les réductions affectent spécifiquement quelques composés étrangers.

Les ferments sont les réductases qui agissent de préférence en milieu anaérobie. Ils sont inclus dans la fraction soluble des microsomes. Leur action porte sur les groupes oxydryles ou sur les radicaux NO_2 · Les réactions ont lieu électivement dans le foie .

- L'hydrolyse est effectuée par les estérases qui dédoublent les groupements esters en un alcool et un acide. On admet qu'il existe sept types d'estérases. Certaines substances qui les inhibent sont de redoutables toxiques.

.../...

- La démethylation s'effectue particulièrement sur les produits N-Méthylés. Elle peut aboutir soit à l'activation pharmacologique du produit, soit à la détoxication du produit (Morphine)

- La décarboxylation intéresse particulièrement les acides aminés. Les carboxylases donnent lieu à la formation d'amines physiologiquement actives qui sont ultérieurement détoxiquées.

- La réaction de sulfuration la plus importantee est représentée par celle de l'ion cyanure qui, par l'intermédiaire d'un ferment, est transformé et détoxiqué en ion sulfo-cyanure, non métabolisable et éliminé en nature par les urines .

B) DETOXICATION PAR CONJUGAISON.-

Toutes les bio-transformations dues aux processus enzymatiques mentionnées précédemment peuvent entrainer pour le toxique considéré soit l'activation de son action pharmacologique soit son atténuation .

- Quelque soit le résultat de ces transformations, l'organisme va mettre maintenant en jeu des processus qui , appliqués tant aux produits en nature qu'à leurs métabolites, vont avoir pour résultat de les neutraliser et de les éliminer; les métabolites entrant en jeu peuvent être des métabolites ternaires, azotés ou soufrés .

.../...

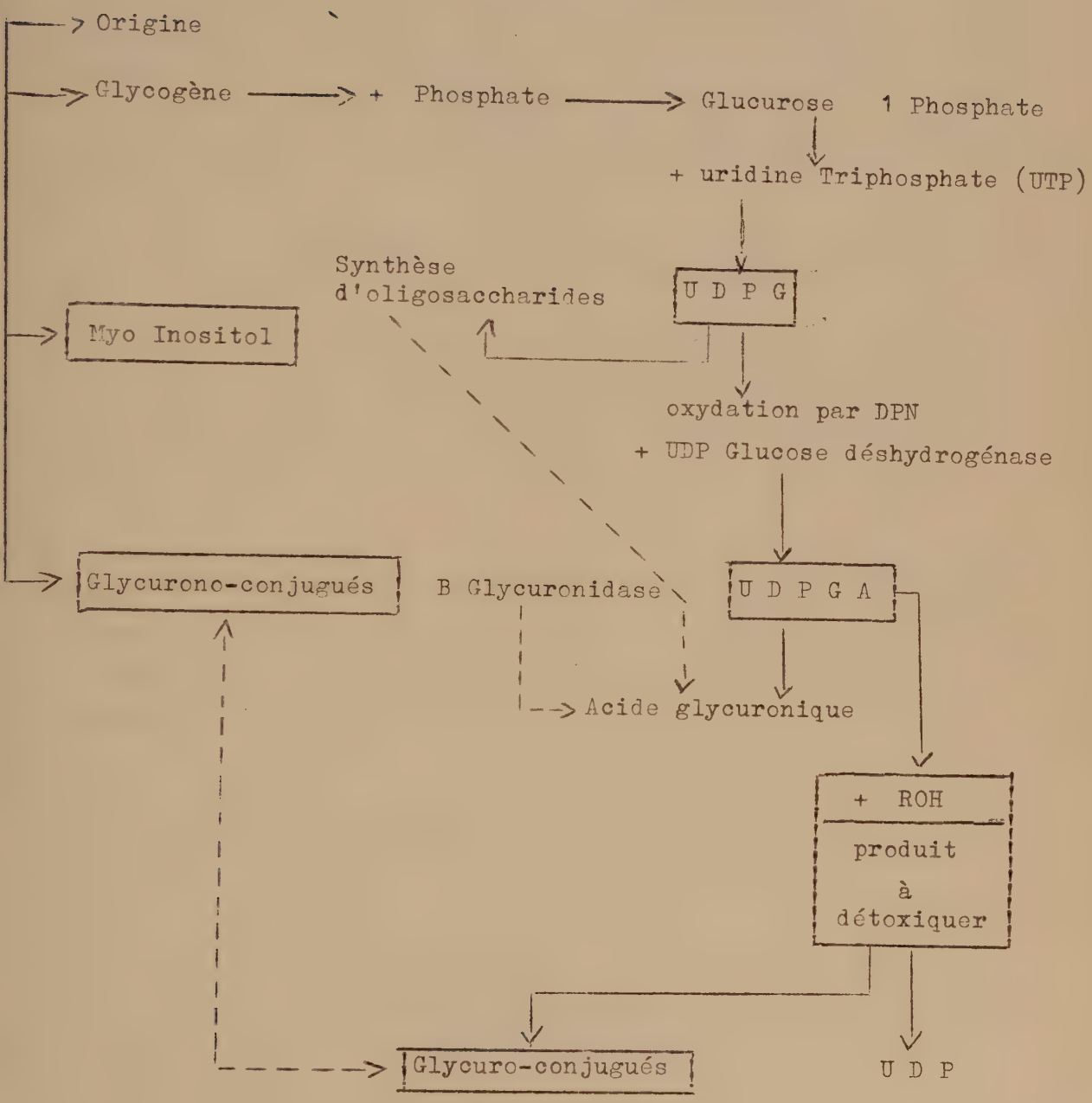
1) CONJUGAISON PAR METABOLITES TERNAIRES.-

Elle comprend essentiellement la glycuro-conjugaison et l'acetylation. De très nombreuses substances sont excretées dans les urines en combinaison avec l'acide glycuronique tels les phénols et les dérivés phénoliques, les alcools aromatiques les acides, les alcaloïdes etc... .

Le système catalyseur de la glycuro-conjugaison met en oeuvre l'acide uridine diphosphate glycuronique ou UDPGA dont la biogénèse, étudiée à l'acide de composés marqués par C 14, s'effectue en deux temps. Le composé ainsi obtenu agit en présence de la glycuronyl-transférase sur le phénol ou l'alcool pour donner le conjugué.

$$UDPGA + R - OH \rightleftharpoons R - O - GA + UDP$$

SCHEMA DE LA GLYCURO-CONJUGAISON .-



Les réactions d'Acetylation utilisent l'acetyl Coenzyme A et nécessitent de nombreux médiateurs chimiques. L'Acetyl-conjugaison est la principale réaction de détoxication qui tend à neutraliser les groupes amines libres supportés par des noyaux aromatiques. Cette réaction est importante chez l'homme mais le dérivé obtenu est généralement moins soluble que son générateur. Elle a lieu dans le foie et la rate .

2) CONJUGAISON AVEC LES METABOLITES - AZOTES.-

La glycyl-conjugaison a pour effet de bloquer électivement au moyen du glycocolle le radical COOH fixé directement ou par l'intermédiaire d'une chaine latérale aliphatique sur tout noyau benzénique, naphtalénique, furane ou pyridine.

- Ce type de conjugaison détoxique électivement les dérivés acides et l'acide benzoïques sous forme d'acide hippurique qui est éliminé dans les urines. Ces réactions ne se produisent qu'en anaérobiose et se font au niveau du foie en présence d'ATP et de Coenzymz A.

Le glycocolle peut être remplacé par l'ornithine . La réaction se fait au niveau du foie et nécessite également de l' ATP .

- La conjugaison peut se faire également avec la glutamine. En effet l'acide phényl-acétique est éliminé par l'homme à l'état de phényl-Acétyl glutamine .

.../...

La méthionine intervient également dans les processus de conjugaison et joue le rôle d'agent méthylant. La réaction de méthylation nécessite de l' ATP et permet l'élimination de nombreuses substances étrangères de la série hétérocyclique comme la pyridine ou la quinoléine .

Le groupe méthylé peut être également emprunté à d'autres bases xanthiques telles la betaïne ou la choline.

La réaction de méthylation s'effectue au niveau du foie avec une extrême rapidité à tel point qu'elle peut entrainer une véritable carence en méthionine.

3) CONJUGAISON AVEC LES METABOLITES SOUFRES.-

Dans ces processus le conjugué synthétique est lui-même un dérivé soufré, alors que dans la réaction de méthylation où intervient un composé soufré, le conjugué ne renferme pas de soufre .

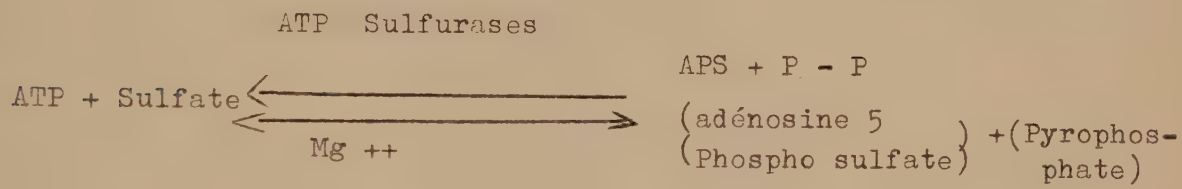
- La sulfo-conjugaison s'effectue parallèlement à la glycuro-conjugaison particulièrement vis à vis des OH phéniliques. Il n'existe pas toutefois de rapport défini entre glycuro conjugaison et sulfo-conjugaison.

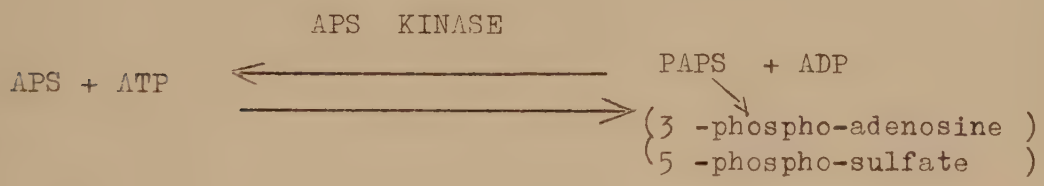
Les ions sulfuriques de l'organisme n'entrent que pour une faible part dans la genèse du groupement SO_3H. Le soufre oxydé provient en réalité des acides aminés soufrés et particulièrement de la méthionine et de la cystéine. La réaction s'effectue surtout dans la fraction soluble des cellules hépatiques et accessoirement dans l'intestin et le rein .

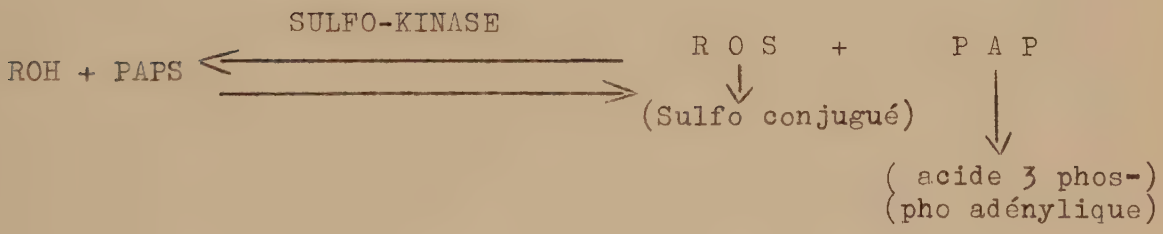
.../...

Le soufre oxydé libéré par cette oxydation est bloqué par l'ATP sous forme de phospho- 3 - Adenosine 5 - phospho-sulfate qui transfère l'ion SO 4, par l'intermédiaire de différents types de sulfuryl-transférasés, sur l'hydroxyle de l'accepteur à bloquer .

- Les différentes phases de cette conjugaison peuvent être schématisées ainsi :







La sulfo conjugaison permet de rendre les substances moins toxiques et plus diffusibles permettant ainsi leur élimination facile .

.../...

A côté de la sulfo conjugaison, le processus de détoxication fait appel à la conjugaison mercapturique qui concerne presque exclusivement les hydrocarbures aromatiques et leurs dérivés halogénés. La combinaison de type général $AR\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}CH\ (R)\ NH\text{-}COCH_3$, s'effectue dans le rein et non dans le foie. Elle est plus toxique que la substance à détoxiquer mais aisément éliminable par l'organisme.

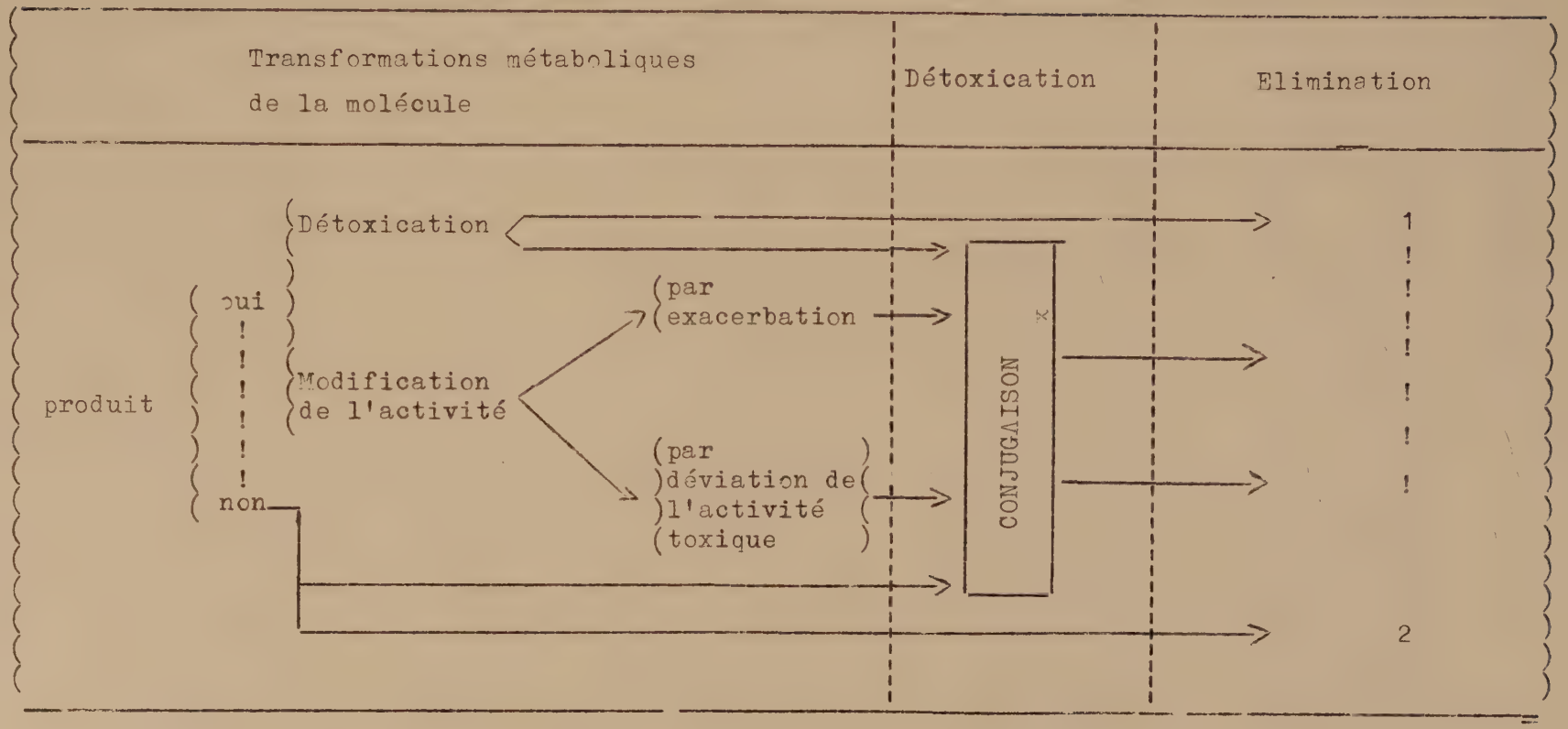
Ainsi dans le cadre général des transformations d'un produit étranger à l'organisme, deux éventualités sont possibles :

1) La molécule propre du produit est transformée par des réactions métaboliques des trois premiers groupes . Dans ce cas le métabolite peut-être détoxiqué c'est-à-dire avoir une toxicité moindre (ou nulle) que celle de son générateur, ou au contraire, voir sa toxicité modifiée soit par exacerbation de l'activité pharmacologique, soit par déviation de son activité.

2) La molécule propre du produit n'est pas transformée. A noter quelques soit le processus métabolique subi la deuxième phase détoxificatrice, quand elle a lieu, s'effectue toujours par conjugaison .

.../...

TABLEAU RECAPITULATIF DES LOIS DE BIOTRANSFORMATIONS.-



IV.- BUTS DES BIO-TRANSFORMATIONS.-

On peut se demander si les bio-transformations subies par le produit normalement étranger à l'organisme ont pour but d'assurer son élimination et de maintenir ainsi l'équilibre normal de l'organisme. Il s'agirait dans ce cas d'une réaction chimique volontaire .

Mais, les processus mis en oeuvre sont pour la plupart de type oxydatif or c'est précisément l'oxydation qui est la base même des réactions vitales. Elle s'accompagne d'acidification et de solubilisation en milieu aqueux. Ces processus normaux oxydatifs sont-ils mis volontairement à profit par l'organisme dans un but "détoxificateur."

Aucune de ces deux théories n'est absolue. En effet lorsque le produit étranger ne peut être métabolisé par voie oxydative, l'organisme combine synthétiquement ce produit avec un matériel qu'il a à, sa disposition. Le résultat pratique en est que le produit obtenu est en plus soluble, plus acide et moins toxique que le produit original, ceci est un point important .

Qui dit acidification dit aussi accroissement de l'ionisation de la solubilité et de la diffusion. La modification du P K en est la preuve .

La transformation toutefois n'est pas systématiquement acidificatrice. Elle peut être aussi alcalinisante . C'est le cas de la pyridine et de la quinoleine. Mais le résultat est le même c'est-à-dire l'accroissement de l'ionisation. Tous cas métabolites sont électivement éliminés par le rein et directement par voie tubulaire.

.../...

V) SIEGE DE LA DETOXICATION - ROLE DES TISSUS ET DES ENZYMES.-

1) ROLE DES TISSUS.-

Dans l'organisme le métabolisme des toxiques comme celui des aliments est dévolu à certains organes ou certains tissus. Le tube digestif en particulier avec ses variations de PH et la présence de ferments spécifiques transforme certains toxiques avant leur assimilation. C'est ainsi que les venins d'animaux, les curares, la cocaïne sont partiellement détruits .

- Jusqu'à présent tous les résultats expérimentaux s'accordent à attribuer au foie le rôle prépondérant dans le processus de détoxication. Ceci ressort des expériences sur les animaux dont le foie est lésé ou exclu de la circulation et des résultats des perfusions hépatiques .

- C'est dans le foie que s'effectuent principalement les différentes réactions de détoxication. Mais il importe de noter que certaines conjugaisons comme la glycuro-conjugaison ou la sulfo-conjugaison peuvent éventuellement avoir lieu, la première dans le rein, la seconde dans l'intestin.

La formation de sulfo-cyanures aurait lieu, en partie tout au moins dans la glande surrénale. La conjugaison de l'acide benzoïque et du glycocolle se fait surtout dans le rein et accessoirement seulement dans le foie .

Celui-ci participe néanmoins activement à la formation de l'acide hippurique, puisque c'est à ce niveau que s'élabore le glycocolle nécessaire au couplage. L'origine de ce glycocolle semble être double: alimentaire et endogène, le foie ayant la possibilité de produire une quantité assez importante de cet amino-acide .

- La fonction antitoxique du foie est hors de doute. Le rôle de la rate est également à considérer. Truhaut a attiré l'attention sur ce fait dans l'étude du métabolisme de certains solvants chlorés tel le trichlorethylène.

- On conçoit que l'organisme, qui possède un nombre limité de réponses à l'intoxication, ne soit pas toujours apte à résister à l'action de substances auxquelles il n'a jamais eu à faire face dans les conditions normales de la vie. On comprend ainsi que dans certains cas, une réaction de détoxication puisse aboutir à un composé plus toxique que la substance initiale et nuire à l'organisme au lieu de la protéger.

Différents facteurs conditionnent la production d'une atteinte hépatique au cours d'une intoxication:

- La nature du toxique: elle est au premier plan. En effet on sait que certains toxiques ont une affinité toute particulière pour la cellule hépatique.

- La dose absorbée

- Le mode d'absorption: En effet si la voie buccale, permettant le passage du toxique dans la veine porte et le foie, en attenue considérablement les effets généraux, elle risque par contre plus que toute autre voie de donner lieu à des lésions hépatiques graves .

.../...

- L'état du foie avant l'agression toxique : c'est un élément capital à considérer dans la génèse des accidents hépatiques. En effet l'existence d'une déficience préalable favorise considérablement la survenue d'accidents graves . L'éthylisme de ce point de vue joue un rôle important .

- Les susceptibilités individuelles.

Après le foie, le rein est un des parenchymes le plus atteint au cours des intoxications professionnelles.

Ceci découle du rôle même du rein qui est l'élimination et l'épuration sanguine. Certains toxiques peuvent être fixés par la cellule rénale entrainant à son niveau des lésions graves. D'autres toxiques sont éliminées par le rein sous leur forme originale ayant échappé à la fonction de détoxication du foie . Parfois des toxiques peuvent donner naissance, après la traversée hépatique à des métabolites , lequels, quoique moins toxiques, restent nocifs et peuvent léser le rein lors de leur élimination .

2) ROLE DES ENZYMES.-

Toutes les biotransformations sont spécifiques et dépendant fortement de l'action des enzymes. Ces données ne sont pas uniformément répartis dans toutes les espèces animales et dans une même espèce dans toutes ses races. L'homme en particulier peut-être plus au moins bien pourvu. Il faut également souligner la pauvreté des réserves enzymatiques du nouveau né et sa variabilité selon le sexe chez l'adulte. Le métabolisme d'une drogue peut donc varier, selon l'espèce, en quantité et en qualité .

.../...

L'action enzymatique détoxificatrice physiologique est selective. Il est établi sans conteste que les ferments supportés par les microsomes hépatiques peuvent métaboliser des fonctions fixées à des produits exogènes, alors qu'ils laissent intactes ces mêmes fonctions lorsqu'elles sont supportées par des produits normaux à cet organisme .

Ces microsomes peuvent être inhibés par les composés toxiques et cette inhibition selective entraine la retention du toxique donc l'accroissement, dans le temps de son activité .

Il existe donc des enzymes à sélectivité et spécificité variables .

ASES THERAPEUTIQUES DES INTOXICATIONS

==*=

I . - I N T R O D U C T I O N .-

Certains gestes thérapeutiques peuvent être accomplis quelque soit la nature de l'intoxication. L'efficacité de la plupart des traitements est fonction de leur précocité. Dans bien des cas ce seront des traitements d'urgence .

Nous étudierons successivement : les médications anti-toxiques qui vont soustraire le toxique de l'organisme ou favoriser son évacuation, les médications anti-toxiques qui mermettront sa destruction ou sa neutralisation, enfin le dernier chapitre sera consacré à la lutte contre les effets du poison .

II.- PROCEDES PERMETTANT L'EVACUATION DU TOXIQUE.-

Nous avons vu les intoxications par voie digestive qui sont les plus fréquentes. Soustraire le toxique avalé, diminuer sa résorption par la muqueuse digestive, sont les gestes les plus éfficaces s'ils sont précoces et si la diffusion du toxique n'est pas trop rapide.

- Le lavage d'estomac au moyen du tube de FAUCHER ou à défaut d'un simple tube de caoutchouc muni d'un entonnoir est un geste éfficace, surtout pendant les deux ou trois heures qui suivent l'absorption du toxique. Les lavages doivent être répétés, abondants, avec de l'eau tiède ou de l'eau albumineuse (3 blancs d'oeufs par litre).

- Les vomitifs sont également utilisés. L'apomorphine vomitif central par action bulbaire provoque des vomissements quelques minutes après son injection (I.V.).

.../...

Les effets sont énergiques mais peu durables. On l'utilise sous forme de chlorhydrate à la dose de 5 mg, que l'on peut renouveler une seconde fois.

- L'ipéca agissant par action périphérique, s'administre sous forme de poudre à la dose de 0,50 g à 1,50g. La posologie chez l'adulte consiste à donner trois fois 0,50g de poudre délayée dans un peu d'eau tiède de dix minutes en dix minutes . La dose maxima par jour chez l'adulte est de 2 g et de 0,10 g par année d'âge chez l'enfant.

- L'Emétique a une action vomitive énergique et prolongée. Elle est souvent associée à l'ipéca. L'action dépressive de l'émétique sur le coeur et le système nerveux limite ses indications. La dose habituelle est de 0,050 g et la dose maxima en 24 heures est de 0,2 gr.

Pour beaucoup d'auteurs ces vomitifs sont de mauvais prodédés d'évacuation en raison de leur action dépressive sur le coeur et le système nerveux. Par ailleurs ils peuvent être inéfficaces dans certaines intoxications telle l'intoxication barbiturique où le toxique par son action dépressive sur la bulbe inhibe le centre du vomissement.

Dans les cas où il parait nécessaire de faire vomir le malade, on peut recouvrir au simple attouchement de la luette ou à l'ingestion de 10 grammes de farine de moutarde noire en suspension dans un verre d'eau . Le vomissement survient par irritation de la muqueuse gastrique.

Il faut surtout éviter l'ingestion d'eau pour ne pas solubiliser certaines substances toxiques .

.../...

L'évacuation du toxique peut être aidé par des lavements évacuateurs ou par administration de purgatifs salins tel le sulfate de sodium et le sulfate de magnésie. Ces purgatifs complètent l'effet des premiers traitements ou sont administrés seuls si l'intoxiqué est vu tardivement. Les purgatifs huileux sont à éviter car certains toxiques sont solubles dans l'huile.

- La saignée, geste classique a pour but de soustraire une partie du toxique absorbé mais elle reste dans bien des cas un geste illusoire. Elle est utile cependant pour lutter contre la stase sanguine et l'oedème pulmonaire.

III.- DESTRUCTION OU NEUTRALISATION DU POISON.-

Le mécanisme de destruction ou neutralisation du poison fait appel essentiellement aux antidotes, aux chelateurs aux antagonistes. Ceux-ci peuvent être physique ou chimiques.

- Les antidotes physiques sont des substances inertes douées de propriétés adsorbantes tels que le talc, l'amidon, le sous-nitrate de bismuth et le charbon purifié. Ce dernier adsobe de nombreux sels des alcaloïdes, des glucosides et des matières colorantes. Le charbon végétal adsobe les métaux lourds .

Les antidotes chimiques sont tous les corps capables de transformer par réaction chimique la substance toxique en un composé inoffensif ou moins nocif .

.../...

Généralement il s'agit d'une réaction de neutralisation ou de précipitation qui doit s'opérer lorsque le toxique est encore dans l'estomac ou l'intestin .

La neutralisation des acides est obtenue par labsorption aussi précoce que possible de bicarbonate de sodium, de magnésie calcinée dont la dose est calculée en fonction de la quantité d'acide ingéré .

La méthode qui consistait à donner du lait en remplacement de ces substances, semble être rejetée par de nombreux auteurs. De même si l'absorption d'eau pure a l'avantage de diluer l'acide; elle entraine une augmentation de volume de l'acide et étend souvent les lésions .

La neutralisation des alcalins se fait par un acide faible tel l'acide acétique dans le cas d'intoxication par l'ammoniaque, la soude ou la potasse, en lavage de la peau ou en lavage de l'estomac, dans ce dernier cas on peut poursuivre par un lavage au sérum physiologique .

Parmi les antidotes classiques l'eau albumineuse est utilisée dans les intoxications par les poisons métalliques notamment le mercure. Le tanin en solution dans l'eau agit dans les empoisonnements par les alcaloïdes. Mais les précipités ainsi formés sont instables . L'albumin ate de mercure redevient soluble dans un excès d'albumine. Les tannates d'alcaloïdes se redissolvent en milieu acide, si bien que le tanin ne fait que retarder le réabsorption si on ne prend pas la précaution de vider l'estomac après chaque ingestion d'antidote.

.../...

- Le dimercaprol, ou B.A.L, antidote de la lewisite, a une action remarquable sur plusieurs autres toxiques. Cette action est en grande partie fonction de la précocité de son utilisation. Le BAL est capable de fixer les ions arsenic, antimoine, mercure, bismuth, nickel, or, zinc, libres ou combinés à des groupes thiol dans l'organisme.

Mais le BAL est un produit toxique qu'il faut manier avec précaution et sous une surveillance constante. En effet, s'il ne se combine pas à un métal lourd, il se comporte comme un réducteur captant l'oxygène ou le soufre des tissus, réduisant l'hémoglobine en méthémoglobine, maintenant le cytochrome C sous forme réduite et inhibant tous les systèmes fonctionnant par l'intermédiaire des groupes S.H.-

Le BAL libre ou à l'état de combinaison avec un métal lourd s'élimine uniquement par voie rectale. L'élimination est rapide. Après une ingestion unique elle est très importante au bout de 3 à 4 heures. La durée d'action du produit est de 4 heures.

On utilise le B.A.L. en solution stérilisée à 5 ou 10 pour 100 dans l'huile d'arachide que l'on administre par voie intra-musculaire. La posologie exacte est fonction du toxique et de la gravité de l'intoxication .

La spécialité est le B.A.L. Delalande .

Dans l'intoxication mercurielle par exemple on peut-être amené à employer de fortes doses: 5 mg/kg, doses qu'il convient de n'atteindre que dans ce cas.

.../...

Dans l'intoxication arsenicale, la dose est de 3 mg/kg, soit environ 2 ml de la solution à 10/100 pour un sujet de plus de 65 kgs. Les injections intra-musculaires sont répétées, toutes les quatres heures les deux premiers jours; puis toutes les six heures le 3ème jour. Enfin toutes les douze heures pendant dix jours jusqu'à guérison complète. La cure de B.A.L peut-être reprise après quelques jours d'interruption mais pour une période plus courte (1 à 2 j) et à des doses plus faibles car les phénomènes de sensibilisation sont à redouter .

Le Dimercaprol (BAL) n'est pas dépourvu de toxicité. Au cours du traitement des incidents et des accidents sont à craindre. Si la réaction locale est sans gravité, des réactions générales sont parfois plus sérieuses: larmoiement, brulures gastriques, vomissements, crampes musculaires.

Souvent ces troubles sont transitoires, mais peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. Dès la première injection il faut controler la température et noter toute montée importante pendant la durée du traitement; un controle strict de la diurèse sera établi également .

Le Dimercaprol est formellement contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique préexistante à l'intoxication car sa toxicité est alors considérablement augmentée. Certains dérivés du Dimercaprol tel l'ester éthylique sont moins actifs mais moins toxiques .

.../...

L' O. glucoside de Dimercaprol peu toxique est injectable par voie veineuse. Outre le Dimercaprol d'autres fixateurs de métaux sont utilisés en particulier le formaldehyde sulfoxylate de sodium ou RONGALITE. Cette substance, administrée par voie digestive ou veineuse, décompose par réduction un sel mercuriel en mercure peu toxique. Il s'agit d'un antidote peu toxique .

Par ailleurs certaines corps sont capables de neutraliser tous les effets exercés dans l'organisme par le toxique .

Ce sont des antidotes physiologiques. Un des exemples est le cas d'une intoxication par la pilocarpine dont on supprime les effets parasympathicomimétiques par l'atropine 1 - 2 mg injectés par voie musculaire ou intra-veineuse.

L'effet antidote de la strychnine vis à vis des barbituriques a été utilisé dans le traitement des intoxications barbituriques .

Dans ces cas on ne réalise cependant qu'un antagonisme relatif, en combattant l'effet le plus dangereux du toxique. Il arrive souvent que les effets propres de l'antidote, surtout utilisé, aux doses importantes nécessaires à son activité viennent s'ajouter à ceux de la substance que l'on veut combattre .

Certaines substances ont une fonction antitoxique assez faible, polyvalente, qu'il est classique de signaler car ils constituent d'utiles adjuvants : l'hyposulfite de sodium par exemple augmenterait la résistance de l'organisme à certains poisons minéraux et organiques .

.../...

Il est administré soit par voie buccale : 1 à 6 grammes par jour soit par voie veineuse (5 à 20 ml de la solution à 20 %) où sous forme de sérum où l'hyposulfite est associé à du chlorure et à du bicarbonate de sodium.

Le sérum glucosé est utilisable dans la plupart des intoxications, il augmente les réserves sucrées du foie et renforce le rôle antitoxique de celui-ci, élève la diurèse et favorise ainsi l'élimination du toxique .

La méthionine est un agent de sulfuration. Elle exerce une action antitoxique assez générale son rôle protecteur à l'égard du foie est particulièrement marqué. Elle contribue éfficacement à la lutte contre les altérations hépatiques provoquées par divers toxiques. La méthionine est indiquée dans les hépatites toxiques et dans les intoxiques et dans les intoxications par le tétrachlorure de carbone, le trinitrotoluène, le plomb .

Elle est prescrite à la dose de 0,50 g à 3 g par jour .

Les médications antitoxiques font appel aussi aux chelateurs qui sont des corps possedant la propriété de se combiner à certains cations multivalents: calcium , cuivre, plomb, mercure, fer, chrome, pour former des complexes stables. Les agents chélateurs utilisés en thérapeutique sont des substances lesquelles, administrées à un organisme, sont capables de se combiner avec les ions métalliques positifs présents dans les milieux biologiques pour former des complexes métalliques stables, solubles, non toxiques, facilement éliminables par les urines.

.../...

Un certain nombre de corps susceptibles de donner lieu à ce phénomène ont été synthétisés. Le plus utilisé en thérapeutique est l'acide Ethylène Diamine Tétra Acétique ou EDTA . L'action de l'EDTA est influencé par certains facteurs tels PH et température extérieure .

Par ailleurs les différents métaux ont une affinité variable pour l'agent chélateur avec lequel ils forment des complexes de stabilité inégale. L'agent chélateur à une affinité d'autant plus grande pour un métal que celui ci est plus élevé dans le tableau périodique des éléments.

Le calcium de l'organisme dont le rôle physiologique est essentiel ne peut échapper à la chélation par l'EDTA. Cette captation calcique réalisable par le tétracémate disodique peut être dangereuse dans certains cas et entrainer des accidents d'hypocalcémie. Cependant certains sels de l'acide tétracémique tel que le calcitétracémate n'entraine pas d'hypocalcémie. En outre l'EDTA est incapable de capter la partie métallique fixée à des substances organiques. Mais lorsque celles ci libèrent le métal le chélateur peut le saisir et en faciliter l'élimination.

Les indications thérapeutiques de l'EDTA sont nombreuses. Toutes les surcharges cationiques devraient pouvoir bénéficier de cette thérapeutique. L'intoxication par le plomb est la meilleure indication. L'agent chélateur est un sel de l'acide tétracémique (EDTA) le calcitétracémate disodique.

L'administration de l'EDTA calcique provoque immédiatemment une forte excrétion de plomb chelaté dans les urines. Le taux de plomb sanguin s'abaisse rapidement,

.../...

les symptomes cliniques sont très vite attenués. Parfois, dès les premières heures de la mise en route du traitement, le taux des hématies ponctuées et des coproporphyrines urinaires s'abaisse. Une quantité importante de plomb est excretée par les urines sans déterminer l'accident rénal.

L'administration buccale semble la meilleure pour éviter une élimination massive de plomb par les reins.

Au cours des surcharges ferriques et notamment dans le diabète bronzé on a pu constater que l'utilisation du sel calcique de l'EDTA en perfusion provoquait un surcroit de l'élimination ferrique urinaire d'environ 1500 mg par jour. D'autre part cette utilisation ne pouvait constituer une thérapeutique suffisante étant donné la faiblesse de l'élimination ferrique provoquée par rapport à l'importance des dépôts ferriques qui accompagnent cette maladie. Certains auteurs ont confirmé ces constatations en observant une baisse de la sidérémie et une amélioration de l'état général .

D'autres ont constaté une aggravation de l'hémochromatrose après administration de chelateurs. Il est possible que cette aggravation soit due à la chelation concomitante d'autres obligo-éléments.

Dans les hypersidérémies de certaines cirrhoses éthyliques on assiste habituellement à une chute du taux de fer sérique sous l'influence du chelateur calcique. Dans le groupe des hypersideremies, l'action du chelateur calcique paraît plus manifeste que dans le groupe des hémochromatoses.

.../...

Les surcharges calciques : Sclérodermie, Sclérodactylies, Calcifications polyviscérales, Nephro calcinoses peuvent bénéficier de la thérapeutique chélatrice. D'importantes améliorations fonctionnelles après cures de tétracémate disodique ont été constatées.

L'EDTA peut être utilisé dans les intoxications métalliques diverses . En effet beaucoup de métaux sont susceptibles d'être fixés par l'acide tétracémique et ses sels. Certains ulcérés, telles les radiodermites ont été traités par des applications locales de calcitétracémate. Il peut être utilisé dans les intoxications par le manganèse, le cuivre, le cobalt, le mercure .

Parmi les sels de l'acide tétracémique, le calcitétramate disodique est le plus employé. On emploie le tétracémate disodique uniquement lorsqu'il faut capter le calcium .

La voie intra-veineuse est la plus active et la plus souvent utilisée. La dose habituelle est de 0,50 g de calcitétracémate disodique dissoute dans 250 ml de sérum isotonique salé ou glucosé administré en perfusion lente d'environ 2 H. Habituellement deux perfusions sont faites chaque jour pendant 5 - 6 jours. Après quelques jours d'interruption il est souvent utile de faire une nouvelle cure aux mêmes doses et de même durée. La voie buccale d'activité moindre est utilisable dans le traitement de consolidation après un traitement d'attaque par voie veineuse . Certains auteurs l'utilisent dans le traitement du saturnisme pour éviter le risque éventuel d'une élimination massive de plomb par les urines. La dose est de 1 g à 2,5 g par jour .

.../...

La tolérance de l'EDTA est bonne. Il ne subit aucune transformation dans l'organisme et il est rapidement éliminé par les urines. L'administration du produit n'entraine aucun incident en dehors d'une inconstante et légère poussée fébrile ou d'un malaise général. Les risques d'hypocalcémie peuvent être évités si l'on utilise le composé calcique chaque fois que le métal à chélateur est autre que le calcium.

On pense que les chélateurs peuvent, en abaissant le taux de certains obligo éléments vitaux, entrainer des perturbations biologiques. Ceci expliquerait les échecs obtenus dans le traitement de certaines hémochromatoses .

UTILISATION THERAPEUTIQUE DU B.A.L.

METAL	INTOXICATION	ACTIVITE
Arsenic	Aigue	+ + + +
Antimoine	Par les organo phosphorés	+
Mercure	par Hg + + Thérapeutique	+ +
Or	Protège le rein	+ + + +
Bismuth		+ + +
Chrome		+ +
Nickel		+ +
Plomb		néant

A proscrire pour CADMIUM - THALLIUM - SELENIUM - ARGENT - URANIUM .-

IV.- LUTTE CONTRE LES EFFETS DU POISON.-

Le sujet intoxiqué présente souvent un syndrome asphyxique contre lequel il faut lutter. Il convient de soustraire le plus rapidement possible le sujet de l'atmosphère dangereuse en prenant pour soi-même et les sauveteurs les mesures de protection indispensables. En cas d'arrêt respiratoire, le sujet sera soumis à la respiration artificielle soit par méthodes manuelles, soit à l'aide d'appareils mécaniques. La thérapeutique des oedèmes aigus du poumon par gaz suffocants (chlore, phogène, vapeurs nitreuses) est souvent décevante, la saignée et les tonicardiaques restent souvent inéfficaces.

La mise au repos absolu, en atmosphère humide et légèrement suroxygénée pendant plusieurs jours, sous couverture d'antibiotiques, est indispensable après inhalation de gaz toxiques .

Le traitement des troubles de la ventilation pulmonaire fait appel à l'aspiration laryngée qui peut parfois suffire à rétablir le passage aérien en évacuant les glaires et les sécrétions. Si les signes d'anoxie persistent la mise en place d'une canule de MAYO est indispensable.

La trachéotomie est indiquée en cas d'asphyxie aigue par encombrement trachéo-bronchique dans le cas où l'intubation trachéale directe doit être poursuivie plus de trois ou quatre heures. Les indications sont élargies depuis l'emploi d'anti-biotiques. L'effet de la trachéotomie sera complété dans la plupart des cas par l'utilisation de respirateurs à mains ou à relais électromécaniques tel l'appareil d'Engstrom.

.../...

L'administration d'oxygène pur se fait par inhalation sous pression, soit à l'aide d'inhalateurs spéciaux soit au moyen de la tente à oxygène. Dans bien des cas on lui préfère la carbogène (mélange de 93 % d'oxygène et 7 % de gaz carbonique) celui ci provoquant une polypnée, à condition que le centre respiratoire fonctionne normalement. Ce mélange active la circulation pulmonaire et détermine une légère élévation de la tension artérielle. Ceci explique son utilisation en cas d'apnée et tout simplement dans l'intoxication oxy-carbonée. Cependant une surveillance stricte du malade s'impose. La diminution de la cyanose, la régularité des mouvements respiratoires et du pouls sont des indices favorables. Par contre les convulsions, la difficulté de la respiration, une cyanose croissante doivent faire cesser l'administration de carbogène et obligent à reprendre l'oxygénation.

Certains poisons provoquent une anémie et une hémolyse. Cette anémie exige une transfusion de sang frais isogroupe en s'assurant que le sujet ne présente pas de signes d'oedème aigu du poumon ou d'hypertension artérielle.

, L'exsanguino transfusion occupe une place de choix parmi les différentes médications antitoxiques. Elle a l'avantage, lorsqu'elle est précoce de soustraire une partie du toxique circulant et demeure ainsi le meilleur traitement des hémolyses massives. Elle doit être effectuée d'urgence dès le début de l'hémolyse pour éviter la survenue des accidents rénaux secondaires à celle-ci. Lorsque l'hémolyse est compliquée d'anurie les différentes méthodes d'épuration extra-rénale : dialyse, rein artificiel sont nécessaires.

.../...

Ces méthodes permettent dans bien des cas de passer la phase critique au terme de laquelle le fonctionnement rénal reprend spontanément .

Par ailleurs il faut aussi surveiller les perturbations humorales qui accompagnent certaines intoxications. Ceci nécessite un bilan complet : la moindre perturbation peut mettre en danger la vie du sujet et il importe de la corriger d'urgence.

Certaines indications générales ne doivent pas être oubliées notamment le repos ainsi que la mise en observation de tout intoxiqué en milieu hospitalier .

Il faut en effet, craindre l'apparition d'accidents graves parfois mortels après un intervalle libre. On doit réhydrater le malade, rétablir son équilibre ionique car les vomissements et la diarrhée si fréquents entrainent une perte d'eau et d'électrolytes qu'il importe de corriger. Cette rehydratation est également nécessaire à la reprise d'une diurèse normale.

Il faut également lutter contre les troubles de la thermorégulation. Si dans certains cas il faut réchauffer l'intoxique d'autre fois on doit lutter contre l'hyperthermie à l'aide de boissons glacées abondantes, d'application de vessies de glace .

Lorsqu'il existe de l'agitation psycho-motrice on fait appel aux barbituriques qui sont les sédatifs les plus employés. Les collapsus cardio-vasculaire et respiratoire assez fréquents imposent l'utilisation de toni-cardiaques intraveineux, de vasopresseurs, d'analeptiques respiratoires.

PRINCIPAUX ANTIDOTES CHELATEURS ANTAGONISTES UTILISES EN TOXICOLOGIE

DENOMINATION USUELLE	NATURE	AUTRE DENOMINATION	ACTION	EFFET SECONDAIRE	INDICATION	POSOLOGIE
Acide Folinique	Antidote	RP 4280 Spécia	Compense le déficit provoqué		Intoxication par les Antiforiques	3-6 mg/jour (injection I.M.)
Alcool Ethylique	Antidote	Ethanol	Blocage des alcools. Déshydrogéna des hépatiques	Dépression du S.N. acidose Hypoglycémie	Intoxication par l'alcool méthylique	Solution à 5 % injection en I.V.
Phosphate d'aliminium	Antidote	Phospha-lugel.	Neutralise les acides		Ingestions de caustiques	Sous forme de gel
Bleu de Méthylène	Antidote	Chlorure de Tétramé-Héthionime	Permet la réduction de la Méthémoglobine en HB	Hémolysant à fortes doses	Intoxications par les poisons. Méthémoglobinisants cyanures.	Solution à 1 % 5-25 ml en I.V. lente.
Desferri-Oxamine	Chélateur	Desferal (CIBA)	Affinité pour le fer.		Intoxication par le fer , cuivre.	Ampoules de 500 mg 2 ampoules en I.M.

DENOMINATION USUELLE	NATURE	AUTRE DENOMINATION	ACTION	EFFET SECONDAIRE	INDICATION	POSOLOGIE
Diphenylthio Carbazone	Antidote	Dithizone	Fixation de certains métaux sur les groupements soufrés.	Troubles digestifs. Hypotension	Intoxication par le thallium	Dose de l'ordre de 0,30 g .
D T P A	Chélateur	Calcium Trisodium Pentétate	forme des complexes métalliques très stables avec le manganèse cobalt. pb.	Bien toléré	Intoxication par le plutonium et corps radioactifs et métaux: Nickel cobalt-chrome.	Ampoules de 1 g injection I.V. Très lente 2 amp/j 1-2 fois/semaine.
Edrophonium	Antagoniste	Tensilon (Roche)	Au niveau fonction neuro-musculaire .	Bradycardie spasmes bronchiques.	Intoxication par les curariscants	10 mg par voie I.V.
Gluconate de calcium	Antidote	-	-	-	Intoxication par les fluorures et oxala tes.	Ampoules 10 ml 1 à plusieurs par jour en I.V.
Hydroxo-Cobalamine	Antidote	Vit. B12	Chelation des cyanures par le cobalt .	-	Intoxication par les cyanures	Ampoule à 0,10 g injection en I.V.

DENOMINATION USUELLE	NATURE	AUTRE DENOMINATION	ACTION	EFFET SECONDAIRE	INDICATION	POSOLOGIE
Hyposulfite de Soude	Antidote	Thiosulfate de Sodium	Transforme cyanures en sulfo-cyanures	-	Intoxication par les cyanures et oxydants	Solution 25 % 50 ml en I.V. à raison 5 ml/min.
Lactate de Sodium	Antagoniste	-	Stimulant de la conduction myocardique	Alcalose Hypokaliémie	Intoxication par nivaquine-quinidine - imipramine	Perfusion I.V. de 250-300 ml.
Nitrite de Sodium	Antidote	-	Méthemo-globinisant	-	Intoxication par les cyanures	10 ml en I.V.
Oxygène	Antidote	-	Regénération de de l'hémoglobine	-	Intoxication par l'oxyde de carbone .	Oxygéno-thérapie Hyperbare
Pénicillamine	Chélateur	Cuprimine (Sharp)	Favorise l'élimination du cuivre par le rein	-	Intoxication par le cuivre, le mercure .	250 mg 4 fois par jour par voie buccale .

DENOMINATION USUELLE	NATURE	AUTRE DENOMINATION	ACTION	EFFET SECONDAIRE	INDICATION	POSOLOGIE
Pralidoxine	Antidote	Contrathion	Régénération des cholinestérases	-	Intoxication par les organo-phosphorés .	200 mg dihédans 250 ml sérum glucose .
Tétracémate Dicobaltique	Antidote	Kélocyanor (Roche)	Chelation des cyanures par le cobalt .	-	Intoxication par les cyanures	1 ampoule de 10 ml en I.V. suivie d'1 injection de 50 ml serum glucose .
Thionine	Antidote	-	Réduction de la méthemoglobine en hémoglobine .	-	Intoxication par les méthémoglobinisants	1-6 mg/kg/jour en perfusion
Toxogonine	Antidote	-	Régénération des Cholinestérases	Peut provoquer nausées et vomissements	Intoxication par les organophosphorés	25-50 mg en I.V. à renouveler.
Triethanolamine	Antidote	-	Base qui antidote des acides	-	Usage externe dans les brulures cutanées par acides	-
Vitamine C	Antidote	Laroscorbine (Roche)	Permet la réduction rapide de la méthémoglobine en hémoglobine.	-	Intoxication par les méthémoglobinisants	1g par jour
Vitamine K	Antidote	Vitamine K.1 (Roche)	La carence en vitamine K entraine une hypoprothrombinémie Antagmiste des caumarines.	-	Intoxication par Antithombiniques (Coumarines)	4-6 ampoules en I.M. par jour

CHIMIO PROPHYLAXIE EN MEDECINE DE TRAVAIL

=*=*=*=*=*=*=*=*=*= =*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=

=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=

=*=*=*=*=*=*=*=*=

0

Le problème de la chimio prophylaxie en Médecine du travail a été soulevé par de nombreux auteurs. On avait pensé distribuer des chélateurs tel que l'EDTA à titre préventif dans certaines entreprises où le personnel était exposé à un risque d'intoxication par le plomb. Cette idée a été formellement abandonnée car il est démontré que l'emploi inconsidéré des chélateurs est susceptible de modifier certaines constantes biologiques et par conséquent de fausser les résultats des examens pratiqués au titre de la surveillance périodique des travailleurs exposés et aussi pourrait conduire à l'abandon des mesures techniques de prévention.

D'autre part le lait a été longtemps utilisé dans la prévention du benzolisme. Ceci a suscité de nombreuse discussions. Il s'avère qu'actuellement le lait n'est en un aucun cas un contrepoison pouvant prévenir les intoxications professionnelles. La consommation de lait d'après l'avis général peut être dangereux dans les locaux où les ouvriers sont exposés à l'action des substances toxiques.

Car ce produit peut servir de véhicule au toxique par l'intermédiaire des mains souillées.

En conclusion, la prévention des maladies professionnelles est basée non pas sur la distribution de médicaments, mais essentiellement sur des moyens techniques (aspiration, recherche de solvants moins nacifs ...) et sur les examens médicaux de surveillance du personnel exposé.-

CONCLUSION

==*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*

=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=

==*=*=*=*

*

L'ambition de notre travail était de rassembler l'essentiel des connaissances nécessaires à une meilleure compréhension des problèmes posés par la pathogénie de la détoxication .

Nous avons puisé notre documentation chez de nombreux auteurs mais nous tenons à signaler l'ouvrage de FOURNIER et GERVAIS "le Dictionnaire des intoxications " pour son intérêt pratique quotidien. Ce livre doit avoir sa place dans la bibliotèque du Médecin du Travail. Nous soulignons dans notre conclusion les points suivants:

- l'importance des biotransformations que nous avons essayé de décrire avec le maximum de précisions; les conjugaisons par métabolites ternaires azotés et soufrés étant les plus importantes.

- les théories qui sont venues expliquer les raisons de ces biotransformations. Retenons surtout le résultat de ces biotransformations qui est l'accroissement de l'ionisation des métabolites rendant par voie de conséquence l'élimination plus facile.

- le rôle important que joue le foie et celui des enzymes hépatiques responsables de la plupart des biotransformations, cette action est particulièrement intêressante à connaitre et représente une étude passionnante mais difficile .

Enfin nous avons décrit les bases thérapeutiques du traitement des intoxications pour avoir une vue d'ensemble des moyens généraux ou spécifiques à mettre en oeuvre, en soulignant l'importance de certains antidotes: B A L par exemple et certains chélateurs.

.../...

Cependant cette étude sur la pathogénie de la détoxication serait incomplète si l'on passait sous silence le théorie immunitaire des intoxications, celle-ci pouvant être un prélude à une nouvelle forme de thérapeutique .

En effet au cours des intoxications, l'organisme étant en présence d'une substance étrangère devrait normalement développer des réactions immunitaires. Cependant pour que celles-ci se produisent, la substance doit se composer comme un antigène et avoir un poids Moléculaire élevé .

Les corps chimiques du faible poids moléculaire en s'unissant à des protéines de l'organismes peuvent aussi jouer le rôle d'antigène.

Les exemples pouvant expliquer les réactions immunitaires sont nombreux. C'est ainsi que l'étude des dermatites de contact a montré que les sujets atteints peuvent développer des réactions immunologiques d'hypersensibilité à un certain nombre de radicaux métalliques inorganiques simples tel que le nickel - le chrome - le barylium - le mercure quand ceux-ci sont fixés sur les protéines de l'organisme. Il s'agit là d'une sensibilité de contact, induite par des composés chimiques simples, qui n'est autre qu'une forme de réponse immunologique de type cellulaire.

Aussi de nombreux produits de teinture sont des sensibilisants tels que le Dinitro - chlorobenzène... . Il s'agit bien là d'un processus immunitaire et plus précisément d'une immunité de type cellulaire.

.../...

De même il existe une similitude clinique et biologique entre silicose et rhumatisme; le syndrome de CAPLAN COLINET, dans lequel coéxistent silicose et polyarthrite chronique évolutive en fait la démostration.

Chez les sujets atteints de silicose, on constate des perturbations biologiques telles que l'élevation des gamma globulines qui prouveraient l'intervention d'un processus immunologique.

Cette théorie immunologique basée sur des arguments assez convaincants pourrait ouvrir la voie à une nouvelle forme de thérapeutique à savoir la Sérothérapie. Celle-ci constitue déjà une thérapeutique active dans de nombreuses infections et empoisonnements pour ne citer par exemple que les enveniements par morsures de vipères ou piqûres de scorpions qui ne sont autres que des intoxications .

Nous pensons que cette théorie pourrait donner lieu à un vaste domaine de recherches passionnantes.

BIBLIOGRAPHIE

==*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*=*

==*=*=*=*=*=*=*

==*

*

1 - ALBA HARY C., TRUHAUT R. et BOUDENE C.-

Saturnisme et détoxication par le versénate de calcium Arch. Mal. Prof. 1957 .

2 - ABDELOUAHAB B.-

Les risques d'hydrargyrisme dans les laboratoires de pétrochimie. Thèse Méd. Alger 1972 .

3 - BASCH .-

Contribution à l'étude de l'oxycarbonisme chronique dans un milieu industriel. Thèse Strasbourg 1960 .

4 - BOULETREAU P.-

Intoxication par l'oxyde de carbone. A propos de 639 cas en 3 ans à Lyon. Collection Méd. Légale Toxic. Méd. 1970.

5 - BOURDON S., FEGER S., KRIKORIAN et LINEL P.-

Recherches et dosages des divers toxiques organiques dans les milieux biologiques. Anales Bioch. Clin. 1963.

6 - CAFFIAUX .-

Précis d'hygiène industrielle et de médecine du travail. 352 P. Lille SATEM Edit.

7 - CATILINA P., CHAMPEX J.-

Intoxication par l'acroléine. Masson et Cnie 1969 .

8 - CHAMPEX .-

In Encyclopédie médico chirurgicale intox et Mal. Prof. Pathogénie de la silicose .

.../...

9 - Compte rendu de la 7 ème réunion nationale des centres de lutte contre les poisons. Paris 17 Juin 1967. Hépatites toxiques.

10- COTTET J., LAROCHE C. et VARAY A.-

Thérapeutique médicale: traitement des intoxications P. 400 - 501 . Edit. Médicale Flammarion .

11- CORNIL., OLLIVIER.-

Analyse des effets biologiques des agents toxiques. Com. à la société de Médecine Légale de France . Séance 12/5/47 .

12 - CORNIL , OLLIVIER.-

Possibilités d'une nouvelle classification des toxiques basés sur leurs effets biotoxiques. Com. à la société de Médecine Légale de France. Séance du 9 Juin 1947 .

13 - CORNIL , OLLIVIER .-

Cyto-toxicologie. Rapport présenté au 11ème congrès. Inter.National de Médecine Légale et Sociale de Bruxelles Liège Juin 1947 .

14 - CORNIL , OLLIVIER .-

La bio-toxicologie, ses applications en Médecine du Travail. Com. à la Société de Médecine du Travail de Provence Déc. 1947 .

15 - DAOUDI B.-

Bases pathogéniques des intoxications professionnelles . Thèse Alger Juin 1972 .

.../...

16 - DEROBERT L.-

Intoxications et Maladies Professionnelles. Tome I.
Edit. Médicales Flammarion .

17 - DESOILLE H.-

Médecine du travail et maladies professionnelles.
163 p. Flammarion.

18 - DESOILLE H.-

Leçons de médecine du travail. Paris librairie E.
Le François. 1949 P.

19 - DOMANGE L.-

Précis de chimie générale et minérale. Tome II .
Paris Masson et Cnie Edit.

20 - ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE.-

Thérapeutique des intoxications.

21 - ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE.-

Respiration artificielle 1966 . Art. 25950 A 30 .

22 - FABRE K. et ROUGIER G.-

Précis de physiologie médicale 5ème édition. Paris
librairie MALOINE .

23 - FOURNIER E. , GERVAIS P.-

Dictionnaire des intoxications. Edit. heure de France.
Paris 1970 .

24 - FOURNIER E., GERVAIS P. et GAULTIER M.-

Intoxication par les plantes. Synthèses cliniques.
Fasc. N° 117 Août 1965 .

.../...

25 - FOURNIER E., GERVAIS P., et GAULTIER M.-

Intoxications aigues par les produits industriels et Ménagers. "Synthèses cliniques". Fasc. 126 et 127. Juin 1967. Sept. 1967 .

26 - FOURNIER E., GERVAIS P. et GAULTIER M.-

Intoxications par médicaments. Synthèses cliniques fac. 122 - 123. Juil. 1966. Sept. 1966 .

27 - GAULTIER M., ROCHE L. et VINCENT V.-

Centres antipoisons dans le monde collection de médecine légale et de toxicologie médicale. Masson et Cnie 1968 .

28 - GARAT.-

Contribution du laboratoire au diagnostic rapide des intoxications par les poisons organiques. Thèse Médecine Paris 1961 .

29 - GAJDAS A.-

Biochimie médicale. Les fonctions hépatiques P. 189 - 191 . Paris Masson et Cnie .

30 - INSTITUT NATIONAL de recherche et de sécurité.-

Cahier de notes documentaires n° 66. 1er Trim. 1972. Valeur limite des concentrations des substances toxiques dans l'air.

31 - JONARD A.-

Les intoxications par les insecticides organo-chlorés. Thèse Médecine ALFORT 1959 .

.../...

32 - KAYSER .-

Précis de physiologie. Tome III.- Edit Médecine Flammarion .

33 - LAPP CH. et RUFIN J.-

L'élimination du mercure absorbé par os à doses thérapeutiques. Bull. Soc. FRANCE. Derm. Syph. 1960.

34 - MARCEL J., DALLEMAGNE et REUSE J.J.-

Pharmacodynamie biochimique p. 18 - 20 . Masson et Cnie. Edit. Paris .

35 - OLLIVIER .-

Etude cyto-toxicologique des divers agents physiques chimiques et caryo classiques. Thèse Doctorat es-sciences d'état Déc. 1947 .

36 - PASTEUR, VALERY , RADOT, HAMBURGER et LHERMITE.-

Intoxications et maladies professionnelles. Edit. Hedic. Flammarion 1960 .

37 - PARANT (C P C).-

Contribution à l'étude de l'intoxication par les pétroles et leurs dérivés. Thèse Méd. Bordeaux 1952 - 53 .

38 - POLLET L.-

Intoxications professionnelles. Méd. Travail Intox. Tome I . 1955 .

39 - POLONOWSKI .-

Biochimie médicale Tome III . P. 444 - 447 . Masson et Cnie Edit. Paris .

.../...

40 - POTTER N., VEDRENNE PERROT.-

Intoxication digitalique Massive. Masson et Cnie 1964.

41 - Premier Congrès Européen des centres de lutte contre les poisons Tours 28 - 29 Sept. 1964. Masson et Cnie . Intoxications par les champignons. Intoxications par les fongicides.

42 - SIMONIN .-

Médecine du travail 2ème édition 1956 . Edit. Maloine Paris 1956 .

43 - TEKWINN , WILLIAMS .-

Détoxications mécanisme USA. Librairie des sciences et techniques . Paris .

44 - TURNEL R.-

Contribution à l'étude de l'intoxication par le plomb et son traitement par les chélateurs .

45 - TRUHAUT R.-

Colloque international de Royaumont 1960 . Pollution de l'air compte rendu .

46 - TRUHAUT R.-

Problème des limites tolérables par les substances toxiques dans l'industrie. XIV congrès de Médecine du travail de Madrid 1960 .

47 - VON GETTINGEN .-

L'intoxication. SAUDERS Edit. Philadelphia 1958 .

VALEURS LIMITES DE CONCENTRATION DES SUBSTANCES TOXIQUES DANS L'ATMOSPHERE

Les valeurs limites de concentration des substances toxiques dans l'air des locaux industriels ont été établies dans différents pays notamment aux USA et en union sovietique. Ainsi ont été fixées les concentrations maximales admissibles ou MAC de ces substances. Ces concentrations ne doivent jamais être dépassées dans l'atmosphère d'un lieu de travail sous peine d'intoxication.

Les critères proposés ne sont pas comparables car les méthodes d'investigation mises en oeuvre, sont différentes d'un pays à l'autre et souvent dans un même pays, d'un laboratoire à l'autre. Ce qui explique la différence des chiffres obtenus.

Toutes ces valeurs n'ont pas d'équivalences en France ni en Algérie.

SUBSTANCE	U.S.A. mg/m3	U.R.S.S. mg / m3	Valeur plafond C
Abate	10	-	
Acetaldehyde	360	5	
Acetate d'Amyle	525	100	
Acetate de Butyle	710	200	
Acetate d'Etlyle	1400	200	
Acetate d'Etlyl glycol	540	-	
Acetate d'Hexyle 2°	300	-	
Acetate d'Isoemyle	525	-	
Acetate d'Isobutyle	700	-	
Acetate d'Isopropyle	950	-	
Acetate de Methyle	610	100	
Acetate de Vinyle	30	10	
Acétone	2400	200	
Acétone Cyanhydrine	-	0,9	
Acide Acetique	25	5	
Acide Borique	-	10	
Acide Butyrique	-	10	
Acide Caproique	-	5	
Acide Chlorhydrique	7	5	C
Acide fluorhydrique	2	0,5	
Acide formique	9	-	
Acide Nétrique	5	-	
Acide Oxalique	1	-	
Acide Phosphorique	1	-	
Acide Piérique	0,1	-	
Acide Sulfurique	1	1	
Acraleine	0,25	0,7	
Acrylamide	0,3	-	
Acrylate de butyle		10	

SUBSTANCE	U.S.A. mg/m3	U.R.S.S. mg/m3	Valeur plafond C
Acrylate d'Etlyle	100	-	
Acrylate de Nethyle	35	20	
Allyl Glycidyl Ether (AGE)...	45	-	"C"
Alcool Butylique	300	10	
Alcool Ethylique	1900	1000	
Alcool Methylique	260	5	
Alcool Propargylique	-	1	
Alcool Propylique	500	10	
Aldehyde Butyrique	-	5	
Aldehyde Chloracetique	3	-	"C"
Aldehyde Fornique	6	0,5	"C"
Ampronіac	35	20	
Anhydride Acetique	20	-	
Anhydride Arsenieux	-	0,3	
Anhydride Borique	10	5	
Anhydride Butyrique	-	1	
Anhydride Carbonique	9000	-	
Anhydride Chromique	0,1	0,01	
Anhydride Phosphorique	-	1	
Anhydride Sulfureux	13	10	
Aniline	19	3	
Antimoine	0,5	0,5	
Argent	0,01	-	
Arseniate de Calcium	1	-	
Arseniate de Plomb	0,15	-	
Arsenic	0,5	-	
Baryum	0,5	-	
Benzène	80	5	

SUBSTANCE	U.S.A. mg/m3	U.R.S.S. mg/m3	Valeur plafond C
Composés nitrés du benzène	-	3	
Beryllium	0,002	0,001	
Broxyde de Chlore	0,3	0,1	
Brome	0,7	-	
Bromure d'Etlyle	890	5	
Bromure de Méthyle	80	1	
Bromure de Méthylène	80	1	"C"
Butylamine	15	10	"C"
Butyltoluène tertiane	60	-	
Cadmium	0,2	-	
Camphre	-	3	
Carbon Black	3,5	-	
Chlordane	0,5	0,01	
Chloraiétate de Méthyle	-	5	
Chlore	3	1	"C"
Chlorobenzène	350	50	
Chlorobrohiométhane	1050	-	
Chlorobromopropane	-	3	
Chlorocarbonate d'Isopropyle	-	0,1	
Chlocyclohéxane	-	50	
Chloroforme	240	-	"C"
Chloronitrobenzène	1	-	
Chloropicrine	0,7	-	
Chlorure d'Allyle	3	-	
Chlorure de Benzyle	5	0,5	
Chlorure de Benzylidène	-	0,5	
Chlorure d'Ethyle	2600	50	
Chlorure de Méthyle	210	5	"C"
Chlorure de soufre	6	-	

SUBSTANCE	U.S.A. mg/m3	U.R.S.S. mg/m3	Valeur plafond C
Chlorure Vinyl (Chlorethylène)	1300	300	"C"
Chlorure de Zinc	1	-	
Chrome	0,5	-	
Cobalt (fumées et poussières)	0,1	0,5	
Coton (poussières)	1	-	
Conluafène	0,1	-	
Cuivre (fumée)	0,1	-	
Cuivre (poussières)	1	1	
Cuivre + Silicium (Alliage)	-	4	
Cyanamide libre	-	0,5	
Cyamure de Benzyle	-	0,8	
Cyanures	-	0,3	
Cyclohéxane	1050	80	
Cyclo hexanol	200	-	
Cyclo héxanone	200	10	
Cyclo héxène	1015	-	
Cyclo héxylamine	-	1	
Cyclo peutadiène	200	5	
D.D.T.	1	-	
Décaborane	0,3	0,1	
Diacetone Alcool	240	-	
Diazomethane	0,4	-	
Diborane	0,1	-	
Dibrom	3	-	
Dibromoethane	190	10	"C"
Dichloracétylène	0,4	-	"C"
Dichloretane	200	10	
Dichlorethylène	790	-	
Dichlorobenzène	300	20	"C"

SUBSTANCE	U.S.A. mg/m3	U.R.S.S. mg/m3	Valeur plafond C
Dichlorométhane	1750	50	
Dichloro-Difluoro-Méthane (Freon 12)	4950	-	
Dichloromonofluoromethane (Freon 21)	4200	-	
Dichloronitrobenzène	-	1	
Dichloropropane	350	10	
Dichloropropylène	-	5	
Dichlorostyrène	-	50	
Diclorors (DDVP)	1	0,2	
Dicyclopeutadiène	-	1	
Dieldrine (HEOD).....	0,25	0,01	
Diethylamine	75	30	
Diethylaminoethanol	50	5	
Diethylbenzène	-	10	
Diethylénétriamine	-	-	"C"
Drisobutylcetone	290	-	
Drisocyanote de toloylène.....	0,14	0,5	"C"
Drisopropylamine	20	5	
Drisoprophyl benzène	-	50	
Dimethylacetamide	35	-	
Dimethylamine	18	-	
Dimethyl Benzylamine	-	5	
Dimethyl Dioxane	-	10	
Dimethyl Hydrazine	1	-	
Dimitrobenzène	1	1	
Dimitrophénol	-	0,05	
Dinitrotolnène	1,5	1	
Dioxane	360	10	
Diphenylamine	10	-	

SUBSTANCE	U . S . A mg/m3	U.R.S.S. mg/m3	Valeur Plafond C
Diphenyle	1	-	
Eau Oxygénée	1,4	-	
Endosulfan	0,1	0,1	
Epichlorhydrine	19	1	
Etain (composés inorzaniques)	2	-	
Etain (composés orzaniques)...	0,1	-	
Ethanolamine	6	-	
Ether dichlorethylique	90	-	"C"
Ether Ethylique	1200	300	
Ether Isopropylique	2100	-	
Ether Phénylique	7	-	
Ethylamine	18	-	
Ethylbenzène	435	-	
Ethylglycol	740	-	
Ethyltolnène	-	50	
Fer, Sel, Solubles	1	-	
Fluor	0,2	-	
Fluoracetate de Sodium	0,05	-	
Fluorure de Benzenyle	-	100	
Fluore de Sulfuryle	20	-	
Formiate d'Ethyle	300	-	
Formiate de Méthyle	250	-	
Furane	20	10	
Furfural	20	10	
Germanium et Oxydes	-	2	
Glycidol	150	-	
Hepatachlore	0,5	0,01	
Heptane	2000	-	
Heptanone (2)	465	-	
Hexachloroacetone	-	0,5	

T A B L E DES M A T I E R E S

I. - INTRODUCTION 9

II.- TRANSFORMATIONS METABOLIQUES DES TOXIQUES 11

- Généralités
- Métabolisme physiologique et Métabolisme de substance étrangères
- Principaux Types de biotransformations
  * Détoxication par modification de structure .
  * Détoxication par conjugaison .
- Buts des biotransformations.
- Siège de la détoxication : Rôles des tissus et des enzymes .

III.- BASES THERAPEUTIQUES DES INTOXICATIONS 29

- Introduction
- Procédés permettant l'évacuation du toxique
- Destruction on neutralisation du poison
- Lutte contre les effets du poison
- Tableau des principaux antidotes chélateurs antagonistes .

IV .- CHIMIO PROPHYLAXIE EN MEDECINE DU TRAVAIL 51

V. - CONCLUSION 53

VI. - BIBLIOGRAPHIE 57

HORS TEXTE :

Valeurs limites de concentration des substances toxiques dans l'air .....) 64